

- [4] Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells[J]. Blood, 2004, 103(6):2332-2336.
- [5] Yang C, Wang J, Chen D, et al. Paclitaxel-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles inhibit growth of CD138<sup>-</sup> D34<sup>-</sup> tumor stem-like cells in multiple myeloma-bearing mice[J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8(10):1439-1449.
- [6] Xia J, Chen C, Chen Z, et al. Targeting pancreatic cancer stem cells for cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1826(2):385-399.
- [7] Garcia-Gomez I, Elvira G, Zapata AG, et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications[J]. Expert Opin Biol Ther, 2010, 10(10):1453-1468.
- [8] Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, et al. A distinct "side population" of cells with high drug efflux capacity • 临床研究 •
- in human tumor cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(39):14228-14233.
- [9] Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(3):973-978.
- [10] Richardson GD, Robson CN, Lang SH, et al. CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 16):3539-3545.
- [11] 窦骏. 肿瘤干细胞[M]. 南京:东南大学出版社, 2009:231.
- [12] 李雅婷, 窦骏, 文萍, 等. 小鼠骨髓瘤中肿瘤干细胞的初步分析[J]. 微生物学免疫学进展, 2008, 36(4):31-35.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-29)

## 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的应用价值

夏秋风, 张 慧, 邹晓月, 张龙峰

(江苏大学附属医院检验科, 江苏镇江 212001)

**摘要:**目的 了解抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体在类风湿关节炎(RA)诊断中的意义,并比较抗 MCV 抗体与类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体的相关性。方法 对 90 例 RA 患者(RA 组)、56 例非 RA 患者(非 RA 组)和 85 例健康体检人员(对照组),应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中的抗 MCV 抗体,同时检测 87 例 RA 患者类风湿因子(RF)、ESR、CCP 抗体指标,用统计学方法分析抗 MCV 抗体的诊断价值。结果 抗 MCV 抗体对 RA 诊断的敏感性为 78%,特异性为 69%,阳性预测值为 73%,阴性预测值为 76%。抗 MCV 抗体的平均浓度依次为(459±441)U/mL(RA 组)、(42±136)U/mL(非 RA 组)、(46±152)U/mL(对照组),RA 组的平均抗体浓度较高。RA 组活动期[(600±420)U/mL]比慢性期[(70±202)U/mL]抗 MCV 抗体的平均浓度显著增高。抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体( $r=0.602, P=0.000$ )的相关性较与 RF( $r=0.237, P<0.05$ )的相关性强,与 ESR 无相关性( $P=0.53$ )。结论 抗 MCV 抗体在 RA 中具有较高的敏感性和特异性,与抗 CCP 抗体、RF 有正相关性,联合抗 CCP 抗体、RF 检测可提高 RA 的诊断效率。动态监测抗 MCV 抗体的浓度可用于判断 RA 的病情活动程度。

**关键词:**类风湿关节炎; 突变型瓜氨酸波形蛋白; 类风湿因子; 红细胞沉降率; 环瓜氨酸多肽; 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-2001-03

类风湿关节炎(RA)是一种高发的致畸性自身免疫性疾病。早期诊断并及时治疗可以减少骨关节破坏并改善预后。近年来有多种针对 RA 的自身抗体已用于临床检测。类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等是辅助诊断 RA 的常用检测指标。有报道显示抗 CCP 抗体较 RF 的敏感性差,但特异性高,单独检测某个指标,容易引起 RA 的漏诊<sup>[1-2]</sup>。目前多个血清学检测指标联合检测更能提高 RA 的诊断效率,寻找 RA 免疫学诊断的新检测指标已成为研究热点。抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)是新兴的辅助诊断 RA 的免疫学检测指标之一。抗 MCV 抗体因抗原 MCV 系天然蛋白来源和具多个潜在抗原决定簇结构特点比抗 CCP 抗体具有更高的特异性和敏感性<sup>[3]</sup>。

本研究应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗 MCV 抗体,分析其在 RA 诊断中是否比抗 CCP 抗体或 RF 具有更高的敏感性和特异性,并比较它与 RF、抗 CCP 抗体、红细胞沉降率(ESR)的相关关系,为 RA 的早期诊断及判断疾病活动程度提供有价值的帮助。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 3 月至 2015 年 12 月到本院就诊的 RA 患者 90 例作为测试组,年龄 26~78 岁,平均(60±11)岁,其中 RA 活动期 66 例,慢性期 24 例,均符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)的诊断标准。56 例非 RA 组(其他自身免疫性疾病,主要为强直性脊柱炎、结缔组织病、系统性红斑狼疮、干燥综合征和皮炎)作为自身免疫性疾病比较组,年龄 15~77 岁,平均(51±14)岁。85 例健康体检人员(排除自身免疫性疾病)的血清作为对照组,年龄 21~91 岁,平均(61±15)岁。RA 组和对照组年龄差异无统计学意义( $t=-1.028, P=0.306$ ),男女性别分布均匀,排除年龄、性别因素干扰。

**1.2 方法** (1)抗 CCP 抗体测定采用 ELISA 法,试剂由德国欧蒙公司提供,严格按试剂盒说明书进行操作。本实验中抗 CCP 抗体浓度超过 800 U/mL,均按 800 U/mL 计算。阳性判断标准:抗 CCP 抗体>25 U/mL。(2)RF 定量测定采用美国贝克曼库尔特公司 Immage 特种蛋白分析仪,试剂为专用试剂。阳性判断标准:RF>20 U/mL。(3)抗 MCV 抗体测定采

用 ELISA 法,检测试剂盒购自德国 Orgentec 公司,严格按照说明书进行操作。Orgentec 公司所推荐的 20 U/mL 为正常值界限,所能测定的浓度范围为 0~1 000 U/mL。本实验中抗 MCV 抗体浓度超过 1 000 U/mL,均按 1 000 U/mL 计算。阳性判断标准:抗 MCV 抗体 > 20 U/mL。(4)红细胞沉降率(ESR)测试采用魏氏法。阳性判断标准:ESR > 20 mm/h。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行,90 例类风湿关节炎患者的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。对 RA 患者组、非 RA 组 and 对照组抗 MCV 抗体含量,用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行多重比较,RA 患者活动期与慢性期抗 MCV 抗体含量用 *t* 检验比较,各组阳性率的比较采用  $\chi^2$  检验抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体、RF 及 ESR 的相关性用偏相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 抗 MCV 抗体含量比较**,RA 组比非 RA 组和对照组均显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而后两组间差异无统计学意义( $P = 0.998$ );RA 患者活动期比慢性期抗 MCV 抗体水平显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。抗 MCV 抗体阳性率比较,RA 组比非 RA 组和对照组均高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而后两组阳性率差异无统计学意义( $P = 0.798$ );RA 患者活动期比慢性期阳性率显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。抗 MCV 抗体对 RA 诊断的敏感性为 78%,特异性为 69%,阳性预测值为 73%,阴性预测值为 76%,见表 1。

表 1 抗 MCV 抗体对 RA 诊断的敏感性和特异性

组别	n	抗 MCV 抗体(n)		阳性率	平均抗体浓度(U/mL)
		阳性	阴性		
RA 组	90	71	19	0.79	459 ± 441
活动期	66	61	5	0.92	600 ± 420
慢性期	24	10	14	0.42**	70 ± 202**
非 RA 组	56	16	40	0.28*	42 ± 136*
对照组	85	26	59	0.30*	46 ± 152*

注:与 RA 组比较,\*  $P < 0.05$ ;与 RA 组活动期比较,\*\*  $P < 0.05$ 。

**2.2 RA 组抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体、RF 及 ESR 的相关系数(*r*)分别为 0.602、0.237、0.069,*P* 分别为 0.000、0.029、0.530,抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体、RF 呈正相关,与 ESR 无相关性。**

## 3 讨 论

有研究报道,抗 CCP 抗体阴性的 RA 患者血清中可检测出抗 MCV 抗体<sup>[4-5]</sup>。因此,在对 RA 的诊断中有必要联合检测多个免疫学指标。本研究以抗 MCV 抗体 > 20 U/mL 为阳性判断标准,得出抗 MCV 抗体对 RA 诊断的敏感性为 78%,特异性为 69%,这与国外曾报道的抗 MCV 抗体在 RA 患者的敏感性(48.4%~85.0%)和特异性(80.0%~97.0%)稍有差别。赵华明等<sup>[6]</sup>指出提高抗 MCV 抗体的阳性阈值,可提高其诊断 RA 的特异性,相应降低敏感性,但目前并没有一个统一的阳性阈值可作为 RA 的临床诊断依据。同样,抗 MCV 抗体需联合其他自身抗体如抗 CCP 抗体、RF、抗核周因子(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体(AFA)等进行检测,可进一步提高对 RA 早期诊断的特异性,也避免单一

抗 MCV 抗体检测引起的 RA 漏诊。

比较抗 MCV 抗体浓度时发现,RA 组的平均抗体浓度比非 RA 组和对照组均高,后两组差异无统计学意义,提示抗 MCV 抗体在非 RA 的其他自身免疫性疾病患者中或很少表达,进一步说明抗 MCV 抗体在 RA 的诊断中有较好的特异性。RA 组活动期比慢性期的抗 MCV 抗体的平均浓度显著增高,提示抗 MCV 抗体的浓度变化与 RA 的活动程度有正相关关系,这与 Derganowa 等<sup>[7]</sup>报道的抗 MCV 抗体与疾病活动性相关( $r = 0.404$ )一致,而与赵华明等<sup>[6]</sup>报道的有所差别。

衡量 RA 病情活动的实验室指标包括 ESR、CRP、抗 CCP 抗体和 RF 等。有报道指出抗 CCP 抗体和 RF 的滴度<sup>[8-9]</sup>及 ESR<sup>[10]</sup>均与 RA 的病情活动程度呈正相关。抗 CCP 抗体较 RF 的特异性高<sup>[1]</sup>,RF 增高可见于其他一些自身免疫性疾病。动态监测 ESR 可用于评估 RA 的病情活动程度,但没有特异性。因此这 3 个指标的特异性顺序为:抗 CCP 抗体 > RF > ESR。用偏相关分析比较抗 MCV 抗体与这 3 个指标的相关关系,得出相关性顺序为:抗 CCP 抗体 > RF,抗 MCV 抗体与 ESR 无相关性,这正好与上述 3 个指标的特异性顺序相一致,进一步验证了抗 MCV 抗体对 RA 的诊断具有高特异性,而联合抗 CCP 抗体、RA 及 ESR 能提高 RA 诊断和判别病情活动程度的特异性。在本研究中 RA 组存在个别抗 MCV 抗体低滴度乃至阴性,而抗 CCP 抗体、RF 滴度很高的 RA 患者,这可能与个体的抗 MCV 抗体基因表达差异有关。

综上所述,抗 MCV 抗体对 RA 临床诊断具有较高的敏感性和特异性,与抗 CCP 抗体、RF 联合检测可进一步提高对 RA 诊断的特异性。本实验以抗 MCV 抗体 > 20 U/mL 作为诊断 RA 的阳性阈值时,虽然有较高的敏感性,但特异性相对较差,为了确定一个合适的抗 MCV 抗体阳性阈值,还需要做大规模的临床研究。

## 参 考 文 献

- [1] Ryu HJ, Takeuchi F, Kuwata S, et al. The diagnostic utilities of anti-agalactosyl IgG antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and rheumatoid factors in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(3): 315-319.
- [2] 史玉媛. 类风湿关节炎合并类风湿血管炎 12 例临床分析[J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(8): 662-663.
- [3] 郭冬梅, 张红卫, 陈国强. 抗环瓜氨酸肽抗体联合类风湿因子检测对类风湿性关节炎诊断的临床价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(12): 1048-1049.
- [4] Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2007, 56(8): 2503-2511.
- [5] Roland PN, Mignot SG, Bruns A, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(6): R142.
- [6] 赵华明, 茹晋丽, 李小峰, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 398-401.

[7] Derganowa O, Martinezgamba L, Egerer K, et al. Selective cyclic citrullinated peptides derived from the sequence of mutated and citrullinated vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis in Russian patients[J]. Clin Exper Rheumatol, 2014, 32(5): 622-629.

[8] 刘喜德, 蔡龙, 李召东, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(6): 361-365.

[9] 张慧, 毛朝明, 蒋茜, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子和白介素-17 对类风湿关节炎的诊断意义[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2010, 20(4): 321-323, 326.

[10] Van Der Heijde DM, Van 't Hof MA, Van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score[J]. Ann Rheum Dis, 1990, 49(11): 916-920.

(收稿日期: 2016-01-12 修回日期: 2016-03-19)

• 临床研究 •

## 小而密低密度脂蛋白胆固醇及 D-二聚体与冠心病的相关性研究\*

刘霞<sup>1</sup>, 翟励敏<sup>1</sup>, 王莉<sup>1</sup>, 周玫<sup>1</sup>, 陈桂丽<sup>2</sup>, 谭萍<sup>1</sup>

(广西壮族自治区桂林市人民医院: 1. 检验科; 2. 内科 541001)

**摘要:**目的 探讨冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)和血浆 D-二聚体的关系及临床意义。方法 用 119 例冠心病患者作为冠心病组, 包括稳定性心绞痛(SAP)组 45 例、不稳定性心绞痛(UAP)组 40 例, 心肌梗死(AMI)组 34 例, 50 例健康体检人员作为对照组, 检测冠心病组和对照组血清 sdLDL-C、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)及血浆 D-二聚体的水平。结果 冠心病组 sdLDL-C、TG、TC、LDL-C、Hcy 及 D-二聚体的水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。AMI 组与 SAP 组比较, sdLDL-C、D-二聚体水平均高于 SAP 组( $P < 0.05$ ), UAP 组与 SAP 组比较, sdLDL-C 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而 D-二聚体水平高于 SAP 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 同样的 AMI 组与 UAP 组比较, sdLDL-C 水平无统计学差异( $P > 0.05$ ), 而 D-二聚体水平高于 UAP 组。结论 测定 D-二聚体与 sdLDL-C 检测能较好地反映冠心病患者的病情程度, 对冠心病早期诊断, 临床分型具有重要的临床应用价值。

**关键词:** 冠心病; D-二聚体; 低密度脂蛋白

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 14. 043

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2016)14-2003-02

冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型, 也是严重危害人民健康的常见疾病。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高被认为是其最重要的危险因素之一。LDL-C 具有异质性, 由颗粒大小不同、物理化学性质各异的亚组构成, 按其颗粒大小可分为大而轻 LDL-C 和小而密 LDL-C(sdLDL-C)。近年来, 众多的研究表明, sdLDL-C 与其他类型的 LDL 相比, 其致动脉粥样硬化能力更强大, 是动脉粥样硬化新的危险因素<sup>[1-2]</sup>。冠心病患者中存在着凝血和纤溶的失衡, D-二聚体是纤溶酶作用于交联纤维蛋白降解形成的一种特异性产物。许多文献发现, D-二聚体在冠心病的评估风险和早期诊断中有重要的价值<sup>[3-4]</sup>, 为此, 本研究着重检测了冠心病患者 sdLDL-C 及 D-二聚体水平, 探讨了 sdLDL-C 及 D-二聚体与冠心病的关系和临床意义, 以便更好地对冠心病患者进行干预性治疗并对其预防有着重要的意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 3~12 月来本院就诊患者, 符合 WHO 及中华医学会心血管分会诊断标准的冠心病患者 119 例, 将病例分为 3 组, 其中稳定性心绞痛(SAP)组 45 例, 男 25 例, 女 20 例; 不稳定性心绞痛(UAP)组 40 例, 男 20 例, 女 20 例; 心肌梗死(AMI)34 例, 男 18 例, 女 16 例, 冠心病组平均年龄为(63.5±6.2)岁。对照组为本院体检中心的体检者, 共 50 例, 示心电图无 ST 段和 T 波改变, 冠脉造影无固定狭窄, 其中男 28 例, 女 22 例, 平均年龄为(61.3±6.4)岁。排除标准: 合

并感染、肝、肾功能不全、心脏瓣膜病、心肌病、肿瘤、外周血管病、甲状腺疾病及近期内服用过调脂药物影响实验测量指标者。有符合排除标准其中 1 项者均排除在外。

**1.2 仪器与试剂** 三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)检测试剂为日本和光公司生产, sdLDL-C 试剂盒为日本 SeiKen 公司生产。生化项目测定在日立 7600 型全自动生化分析仪操作分析。D-二聚体采用配套试剂在 Stago 全自动血凝仪上测定。

**1.3 方法** 清晨抽取患者及体检者空腹静脉血 2 管, 1 管不抗凝, 1 管采用枸橼酸钠抗凝管。在 2 h 内检测 TC、TG、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、Hcy、D-二聚体水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行处理。计量资料数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料组间比较采用  $t$  检验和方差分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 对照组和冠心病组一般资料比较** 对照组与冠心病组组间比较, 年龄、性别、HDL-C 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); TC、TG、LDL-C、Hcy、sdLDL-C 和 D-二聚体, 差异有统计学意义( $P > 0.05$ )。冠心病组 TC、TG、LDL-C、Hcy、sdLDL-C 及 D-二聚体均高于对照组, 见表 1。

**2.2 冠心病患者之间 sdLDL-C 及 D-二聚体水平的比**

\* 基金项目: 广西壮族自治区桂林市科学研究与技术开发计划课题(20100128-8)。